

ORIGINALES

Análisis coste-efectividad de atorvastatina frente a simvastatina como tratamiento hipolipemiante en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria

P.J. Tàrraga López^a, A. Celada Rodríguez^a, M. Cerdán Oliver^b, J. Solera Albero^c, J.M. Ocaña López^c y J. de Miguel Clavé^d

^aCentro de Salud de AP Casas Ibáñez. Albacete. ^bCentro de Salud de AP Casas Juan Núñez. Albacete.

^cCentro de Salud de AP Alcaraz. Albacete. ^dCentro de Salud de AP Belmonte. Cuenca.

Objetivo. Realizar una evaluación económica de atorvastatina frente a simvastatina en pacientes hipercolesterolémicos en atención primaria.

Diseño. El análisis de coste-efectividad se ha realizado mediante un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual, en pacientes hipercolesterolémicos (colesterol total [CT] > 240 mg/dl, cLDL > 160 mg/dl).

Pacientes. Se incluyó un total de 92 pacientes (44,8% varones), con una edad de 64,9 ± 9,4 años (media ± desviación estándar). Un 41,4% era diabético, el 62,1% hipertenso y un 16,1% fumador.

Intervenciones. Cuarenta y cuatro pacientes recibieron simvastatina, 20 mg/día, y 48, atorvastatina, 10 mg/día, durante 6 meses.

Mediciones y resultados principales. Los cLDL, CT y triglicéridos se redujeron significativamente con ambos tratamientos. Atorvastatina redujo más rápidamente los parámetros lipídicos (3 meses, $p < 0,05$) que simvastatina, pero sin diferencias significativas a los 6 meses: reducción de cLDL en un 21,5 ± 13,2% y 23,8 ± 13,9% a los 3 y 6 meses, respectivamente, con atorvastatina, frente a 16,4 ± 14,2% y 22,8 ± 10,8% con simvastatina. Un 54,2% de los pacientes con atorvastatina y un 50,0% con simvastatina alcanzaron los objetivos de control del cLDL. Atorvastatina, 10 mg, resultó más coste-efectiva: 95.406 frente a 101.335 pts. por paciente que alcanza los objetivos terapéuticos, respectivamente, lo que supone que simvastatina necesita un coste adicional de 24.833 pts. por encima de atorvastatina por paciente que alcanza los objetivos terapéuticos para lograr el mismo nivel de eficiencia. El análisis de sensibilidad realizado para minimizar el nivel de incertidumbre confirma los resultados observados.

Conclusiones. Ambas estatinas se han mostrado igual de efectivas en reducir las cifras de colesterol. Sin embargo, atorvastatina, 10 mg, ha resultado ser más eficiente que simvastatina, 20 mg, al mostrar una mejor relación coste-efectividad.

Palabras clave: Coste-efectividad. Simvastatina. Atorvastatina. Reducción colesterol. Atención primaria.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF ATORVASTATIN VERSUS SIMVASTATIN AS LIPID LOWERING TREATMENT FOR PRIMARY CARE PATIENTS WITH HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Objective. To perform an economics evaluation of lipid-lowering therapy with atorvastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia in primary care setting.

Design. Cost-effectiveness analysis (CEA) has been carried out by means of an open, random, prospective, «real world» study, with hypercholesterolemic patients (total cholesterol [TC] > 240 mg/dl and cLDL > 160 mg/dl).

Patients. A total of 92 patients were included (44,8% males), with a mean age of 64.9 ± 9.4 years old (mean ± standard deviation). 41.4% were diabetics, 62.1% hypertensives and 16.1% smokers.

Interventions. Patients were allocated to simvastatin 20 mg/day (44) and atorvastatin 10 mg/day (48) for 6 months.

Assessment and main results. Both therapies reduced significantly cLDL, TC and triglycerides at the end of the study. Atorvastatin reduced lipids faster than simvastatin at 3 months ($p < 0.05$), but significant differences could not be observed at 6 months. Atorvastatin reduced cLDL levels by 21.5 ± 13.2% and 23.8 ± 13.9% at 3 and 6 months, respectively, versus 16.4 ± 14.2% and 22.8 ± 10.8% with simvastatin. By these reductions, 54.2% of patients treated with atorvastatin and 50.0% of those allocated to simvastatin reached therapeutic goals of cLDL control. Atorvastatin 10 mg was more cost-effective than simvastatin 20 mg; 95406 versus 101335 pts per patient reaching therapeutic goals, respectively, which means that simvastatin need an extra cost of 24833 pts per patient reaching therapeutic goals to be as efficient as atorvastatin. Sensitivity analysis to control for uncertainty confirmed the results of cost-effectiveness analysis.

Conclusions. Both statins were effective as lipid-lowering agents. However, atorvastatin 10 mg was more efficient than simvastatin 20 mg due to a better cost-effectiveness ratio.

Key words: Cost-effectiveness. Simvastatin. Atorvastatin. Lipid-lowering therapy. Primary care.

(Aten Primaria 2001; 27: 18-24)

Correspondencia: Dr. Pedro J. Tàrraga López.
C/ Arcángel San Gabriel, 23 P4, B, A. 02002 Albacete.

Manuscrito aceptado para su publicación el 11-X-2000.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la causa principal de muerte en Occidente, tanto en varones como en mujeres, y produce casi un millón de fallecimientos anuales sólo en Estados Unidos¹. En España, la mortalidad por ECV, según los datos disponibles de 1996, ha experimentado una clara disminución en estos últimos años, principalmente debido a un descenso en la morbilidad de causa cerebrovascular, pero no así la originada por enfermedad coronaria, que sigue presentando cifras estables de morbilidad²⁻⁷, lo que conlleva importantes costes sanitarios y, como consecuencia de ello, su prevención constituye un importante desafío para las autoridades sanitarias y la comunidad científica.

Actualmente se han identificado más de 200 factores de riesgo de ECV, de los cuales los más establecidos son: hipertensión arterial, concentraciones anormales de lipoproteínas, diabetes, tabaco y obesidad. La asociación de las alteraciones del metabolismo lipídico y las ECV está ampliamente demostrada por diversos estudios epidemiológicos, de manera que, en la actualidad, constituye uno de los principales factores de riesgo de ECV. Así, se demuestra que existe una estrecha correlación entre las concentraciones de colesterol plasmático y ECV, que se acentúa cuando las concentraciones de colesterol superan 200 mg/dl⁵⁻⁹. Las últimas directrices de expertos tanto de Estados Unidos como de Europa recomiendan el tratamiento hipolipemiante activo en individuos con múltiples factores de riesgo^{10,11}.

El tratamiento de la hipercolesterolemia disminuye la morbilidad y

mortalidad por todas las causas, tanto en pacientes isquémicos como en los que no lo son, según las principales conclusiones de los dos primeros grandes ensayos clínicos de prevención primaria y secundaria realizados con estatinas en la presente década, los estudios WOSCOPS y 4S, respectivamente. Los resultados de estos 2 estudios han sido corroborados por otros realizados con posterioridad, en los que se ha observado una disminución de la incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares mediante el tratamiento con estos fármacos¹²⁻¹⁴. Sin embargo, debemos conocer qué factores condicionan su efecto preventivo para poder utilizarlos de forma racional. Esto es necesario, pues, como sabemos, en la población española, al igual que en la de los países desarrollados, existe una prevalencia muy elevada de hipercolesterolemia, y por tanto los costes de su tratamiento son muy elevados; así, se hace necesario ceñir las indicaciones del tratamiento con estatinas a aquellos individuos que vayan a beneficiarse claramente. Al mismo tiempo, hemos de intentar ajustar el grado de intensidad del tratamiento hipolipemiente para obtener el máximo beneficio con el menor coste posible¹⁵. Los estudios farmacoeconómicos en el tratamiento de la hipercolesterolemia son escasos, sugiriendo los datos disponibles que la prevención secundaria es más coste-efectiva que la prevención primaria, si bien los costes de éstas pueden ser aceptables, o incluso semejantes a otros programas de interés sanitario¹⁶⁻²⁵.

El objetivo del presente estudio ha sido realizar una evaluación económica del tratamiento hipolipemiente de una de las estatinas de reciente aparición, atorvastatina, comparándola con simvastatina, tratamiento de probada eficacia y con una relación coste-efectividad aceptable para la prevención primaria, en el tratamiento de la hipercolesterolemia en el ámbito de atención primaria.

Material y método

Diseño del estudio

El análisis económico se ha realizado mediante un estudio abierto, prospectivo, aleatorizado, de intervención en condiciones de uso habitual, con 2 cohortes paralelas de pacientes hipercolesterolémicos con

TABLA 1. Relación de costes de los recursos sanitarios utilizados en el estudio

Recurso	Coste unitario (pts.)	Consumo de unidades de recursos ^c	
		Grupo atorvastatina (n = 48)	Grupo simvastatina (n = 44)
Coste/día simvastatina 20 mg	209,8	—	6.832
Coste/día atorvastatina 10 mg	198,2	7.924	—
Visita ambulatoria AP ^a	1.290,0	142	124
Análítica general ^b	3.975,0	142	124
Hora de trabajo	288,6	568	496

Catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de 1999, base de datos Soikos y Ministerio de Trabajo. Todos los costes corresponden a las tarifas vigentes en 1999.

^aAtención primaria. ^bIncluye lipidograma. ^cNúmero total de recursos consumidos para cada grupo de tratamiento con el acuerdo con el tamaño muestral (n) y la duración de la terapia.

uno o más factores de riesgo cardiovascular, de 6 meses de duración. El estudio se realizó entre los meses de enero a junio de 1999 en 5 centros de salud de atención primaria de las Áreas de Albacete y Cuenca.

Pacientes

Durante el período mencionado, se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que acudían a la consulta por primera vez con cifras de colesterol total (CT) ≥ 240 mg/dl, colesterol ligado a proteínas de baja densidad (cLDL) ≥ 160 mg/dl y que además presentaban uno o más factores de riesgo de ECV, sin episodios previos de ECV (prevención primaria) y que no mostraban contraindicación para ser tratados con estatinas según la correspondiente ficha técnica de los productos a estudio.

Intervenciones

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir simvastatina (44), a dosis de 20 mg/día, o atorvastatina (48), a dosis de 10 mg/día, durante 6 meses. Se eligieron estas dosis por ser las recomendadas en toda la bibliografía médica consultada y por ser las más utilizadas en atención primaria.

Obtención de datos y mediciones

La recogida de datos se realizó de acuerdo a lo establecido en el protocolo del estudio, mediante una hoja de recogida de datos en la que se incluía una primera visita al inicio del tratamiento, y otras dos sucesivas a los 3 y 6 meses. En todas las visitas se realizaba exploración física con determinación del peso, talla, IMC, cifras de presión arterial y se solicitaba una analítica de sangre en la que se medía bioquímica sanguínea y perfil lipídico, que incluyó CT, cHDL y triglicéridos. El cLDL se calculó con la fórmula de Friedewald. En las visitas de seguimiento, se interrogó a los pacientes por la tolerancia al tratamiento en estudio. La valoración del cumplimiento de la dieta se hacía tanto a los 3 meses como a los 6 según criterio del médico tras

interrogar al paciente. Todas las determinaciones analíticas se realizaron de forma centralizada en el Laboratorio Central del Hospital General de Albacete. La efectividad de los tratamientos a estudio se evaluó por el criterio de lograr los objetivos terapéuticos de control recomendados por la SEA¹⁰: cLDL < 155 mg/dl en pacientes con uno o menos factores de riesgo de ECV o < 135 mg/dl en pacientes con 2 o más factores de riesgo. A los 3 y 6 meses se calculó la reducción, en porcentaje y en mg/dl, experimentada por todos los parámetros lipídicos.

Análisis farmacoeconómico

El análisis económico del presente estudio se ha realizado mediante un análisis de coste-efectividad (ACE) que relaciona la efectividad conseguida para cada una de las alternativas que se comparan con los costes asociados a su utilización. Para esta evaluación, se han calculado, por una parte, los costes directos (médicos y no médicos) en que incurrieron los pacientes tratados con las estatinas a estudio y, por otra parte, la efectividad de los tratamientos de acuerdo con el criterio mencionado de lograr objetivos terapéuticos de la SEA. El ACE también fue realizado utilizando como medida de efectividad la reducción porcentual del cLDL al final del estudio. El análisis de efectividad se ha realizado siguiendo el criterio «por intención de tratar», incluyendo todos los pacientes reclutados en el estudio y utilizando el último valor disponible del lipidograma para el cálculo de la efectividad. Los costes se han obtenido de diferentes fuentes y publicaciones: los costes de adquisición de fármacos se han obtenido del Catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de 1999, obteniéndose un valor promedio de coste de terapia/día para cada estatina a estudio a partir de los precios de las diferentes marcas comercializadas que contienen esos principios activos (el coste/día se ha calculado a PVP de junio de 1999), el coste de la visita médica y de la analítica se ha obtenido de la base de datos Soikos actualizado al año 1999 y

publicados en diferentes fuentes, y la hora de trabajo perdida se ha calculado a partir del salario mínimo interprofesional establecido por el Ministerio de Trabajo para 1999 (2.309 pts./día). Para el cálculo de los costes de las intervenciones, se han realizado las siguientes asunciones:

- Considerar únicamente los costes directos siguientes: adquisición de fármaco; visitas médicas de atención primaria, analítica general con lipidograma y pérdida de horas de trabajo para acudir a la consulta médica.
- Imputar a cada visita médica con su correspondiente analítica la producción de 4 horas de pérdida de trabajo o el equivalente en el caso de no trabajadores y retirados, y dotarles de un coste semejante, de modo que pudiera valorarse económicamente el coste de las molestias ocasionadas por el control de la hipercolesterolemia.
- No incluir en el análisis de coste las posibles repercusiones de la cumplimentación de la dieta al no haber diferencias significativas entre las de un grupo y el otro.
- No incluir en el análisis los costes de desplazamiento del paciente a la consulta por tener una extensa variación tanto intra como entre pacientes.
- No hubo costes directos asociados al tratamiento de los efectos secundarios de las estatinas.
- Incluir en el análisis de costes los pacientes con pérdida de seguimiento antes de la segunda visita de seguimiento (3 meses), en razón de que cada uno de estos pacientes consume, al menos, 28 días de tratamiento (un envase), una visita médica con analítica y 4 horas de trabajo perdidas.

El cálculo total de los costes de cada intervención terapéutica (tabla 1) se ha realizado a partir del cómputo total de recursos consumidos obtenido mediante el sumatorio de: (días de tratamiento \times coste/día unitario de cada estatina) + n.º de visitas médicas + n.º de analíticas + horas de trabajo perdidas. Una vez calculado el coste total de cada rama terapéutica, se ha obtenido el coste por paciente, dividiendo aquél por el total de pacientes asignados a uno u otro tratamiento.

El ACE ha incluido el cálculo de la relación coste-efectividad promedio para cada estatina con la fórmula: coste \times paciente/efectividad. A partir de la relación coste/efectividad se ha realizado un análisis incremental para conocer el coste adicional que implica pasar de la alternativa menos coste-efectiva a la más eficiente mediante la fórmula:

$$\frac{\text{Coste intervención opción A} - \text{Coste intervención opción B}}{\text{Efectividad opción A} - \text{Efectividad opción B}}$$

Para disminuir el nivel de incertidumbre que puede generar la medida de efectivi-

TABLA 2. Principales características demográficas y de los parámetros del perfil lipídico de los pacientes participantes en el estudio antes de iniciar tratamiento con atorvastatina o simvastatina

N	Grupo atorvastatina 48	Grupo simvastatina 44	p*
Edad (años)	63,5 \pm 10,2	66,8 \pm 8,2	0,105
Sexo (% varones)	46,8%	42,5%	0,829
IMC (kg/m ²)	29,5 \pm 4,5	28,3 \pm 2,5	0,128
Hipertensión (%)	63,8%	60,0%	0,825
PAS (mmHg)	144,1 \pm 13,0	142,9 \pm 15,4	0,681
PAD (mmHg)	83,2 \pm 7,4	83,9 \pm 8,3	0,665
Diabetes (%)	40,4%	42,5%	1,000
Tabaquismo (%)	14,9%	17,5%	0,777
Alcohol (%)	23,4%	17,5%	0,599
Colesterol total (mg/dl)	295,1 \pm 36,3	279,7 \pm 24,1	0,025
cLDL (mg/dl)	201,0 \pm 38,8	192,4 \pm 33,3	0,277
cHDL (mg/dl)	56,7 \pm 15,7	56,4 \pm 15,0	0,935
Triglicéridos (mg/dl)	183,7 \pm 88,3	154,5 \pm 86,6	0,125

Valores expresados como media \pm desviación estándar.

*Prueba exacta de Fisher, ji-cuadrado, t de Student o prueba U de Mann-Whitney.

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica, y PAD: presión arterial diastólica.

dad alcanzada en este análisis, se ha repetido el ACE utilizando como medida de efectividad el porcentaje de reducción del cLDL al final del estudio. Asimismo, se ha realizado un análisis de sensibilidad, con ambas medidas de efectividad, utilizando el intervalo de confianza del 95% de aquéllas, de modo que se pudiera incrementar la robustez de las conclusiones.

Metodología estadística

Con toda la información obtenida en el estudio se generó una base de datos en el paquete informático DBASE IV, que permitió un primer análisis y depuración de los datos hasta obtener un fichero limpio. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SSPS para Windows versión 8 en un PC Toshiba Tecra 500. El análisis incluyó estadística descriptiva con medidas de tendencia central, dispersión, distribución de frecuencias y proporciones y ajuste a Gauss mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de homogeneidad basal entre las 2 intervenciones se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no normales, la t de student para grupos independientes normales y la prueba exacta de Fisher o el test ji-cuadrado para variables cualitativas dicotómicas. El análisis de significación se realizó mediante un modelo doble múltiple de la variancia para datos pareados con covariables (centro, sexo y colesterol total en la comparación de esta variable) y utilizando el valor F de significación por Hotelling y el valor lambda de Wilks. En las variables con F significativo se realizaron comparaciones post hoc mediante el test de Dunnet entre el valor basal y las mediciones de seguimiento y la prueba de Bonferroni o la de Wald-

Wolfowitz para las comparaciones puntuales entregupo. La efectividad medida como porcentaje de pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos se ha comparado mediante la prueba ji-cuadrado corregida. Todas las pruebas han sido bilaterales y se ha aceptado como significativo un $\alpha < 0,05$.

Resultados

Se seleccionó un total de 92 pacientes durante el período de referencia que cumplían con los criterios de selección, con las siguientes características basales: 44,8% varones y 55,2% mujeres, edad de 64,9 \pm 9,4 años (media \pm desviación estándar) e índice de masa corporal (IMC) de 28,9 \pm 3,7 kg/m². En la tabla 2 se muestran las características basales de los pacientes separados según asignación a cada tratamiento. Ambos grupos eran homogéneos en todas las variables excepto en las cifras de CT, que eran significativamente más elevados en el grupo tratado con atorvastatina que en el de simvastatina. De los 92 pacientes seleccionados, 4 en el grupo de simvastatina y uno en el de atorvastatina abandonaron el tratamiento antes de la finalización de éste sin causa justificada. No se produjeron abandonos por episodios adversos. En cuanto a la cumplimentación de la dieta, fue del 56% a los 3 meses y de un 51,2% a los 6 meses en el primer grupo y del 54,3 y 52%, respectivamente, para el segundo grupo. Ambos tratamientos redujeron de

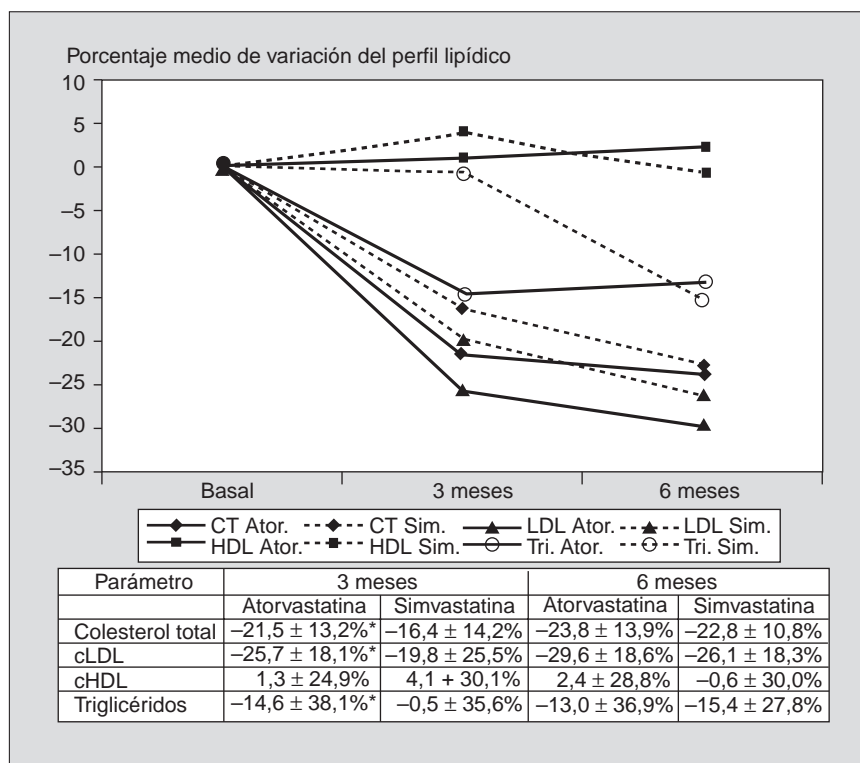


Figura 1. Porcentaje de reducción a los 3 y 6 meses de tratamiento con atorvastatina (Ator.) y simvastatina (Sim.) de los parámetros del perfil lipídico. Todos los parámetros lipídicos, excepto los valores de cHDL, y los triglicéridos a los 3 meses en el grupo simvastatina, descienden significativamente a los 3 y 6 meses de tratamiento ($p < 0,01$) en comparación con los valores basales en ambos grupos de tratamiento. *A los 3 meses, la reducción del colesterol total (CT), cLDL y triglicéridos (Tri.) es significativamente mayor ($p < 0,05$) en el grupo tratado con atorvastatina frente a simvastatina.

forma significativa los valores de CT, cLDL y triglicéridos a los 6 meses ($p < 0,01$), sin que se observará una modificación estadísticamente significativa de las cifras de cHDL, que se mantuvieron estables a lo largo del estudio. Atorvastatina, 10 mg, redujo los niveles de CT, cLDL y triglicéridos de forma significativamente más rápida (3 meses) que simvastatina 20 mg, aunque la reducción final fue semejante (fig. 1). Atorvastatina redujo el CT en un promedio de $65,0 \pm 42,7$ mg (media \pm desviación estándar) y $73,0 \pm 50,1$ mg a los 3 y 6 meses, respectivamente, frente a $46,3 \pm 41,0$ mg y $64,8 \pm 32,4$ mg con simvastatina ($p < 0,05$ a los 3 meses). La reducción en los valores de cLDL fue de $54,7 \pm 41,9$ mg y $63,4 \pm 49,2$ mg a los 3 y 6 meses, respectivamente, frente a $42,9 \pm 44,4$ mg y $54,3 \pm 37,1$ mg con simvastatina ($p < 0,05$ a los 3 meses). Esta disminución permitió que un 54,2% de los pacientes con

atorvastatina y un 50,0% de los asignados a simvastatina alcanzaran los objetivos terapéuticos de control del cLDL recomendados por la SEA¹⁰ a los 6 meses de tratamiento sin detectarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Finalmente, atorvastatina redujo los niveles de triglicéridos en un promedio de $39,2 \pm 62,8$ mg y $41,1 \pm 67,3$ mg a los 3 y 6 meses, respectivamente, frente a $15,8 \pm 62,2$ mg y $36,5 \pm 66,4$ mg con simvastatina ($p < 0,05$ a los 3 meses). En la tabla 3 se muestran los costes totales de cada intervención y los costes por paciente. El porcentaje del coste correspondiente a la adquisición de los fármacos representó las dos terceras partes de los costes totales, y fueron semejantes en ambos grupos (63% y 64%, respectivamente). La rama de atorvastatina resultó con un coste por paciente ligeramente superior a la de simvastatina, pe-

ro al calcular la relación coste-efectividad, atorvastatina 10 mg resultó más coste-efectiva que simvastatina 20 mg; 95.406 frente a 101.335 pts. por paciente que alcanza los objetivos terapéuticos de la SEA, respectivamente, lo que supone que el empleo de simvastatina 20 mg sobre atorvastatina 10 mg necesita un coste adicional de 24.833 pts. por paciente que alcanza los objetivos terapéuticos para lograr el mismo nivel de eficiencia según el análisis incremental realizado. El análisis coste-efectividad realizado con el porcentaje de reducción de cLDL al final del tratamiento arroja unos resultados completamente concordantes con los anteriores (tabla 3): 1.747 frente a 1.941 pts. por punto porcentual de reducción por paciente para atorvastatina 10 mg y simvastatina 20 mg, respectivamente, lo que supone que el empleo de esta última sobre la primera necesitaría un coste adicional de 297 pts. por punto porcentual de reducción de cLDL y por paciente para alcanzar el mismo nivel de eficiencia.

En la tabla 4 se muestra los resultados del análisis de sensibilidad realizado para minimizar el nivel de incertidumbre que puede suponer la variabilidad de respuesta tanto del porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos como el de reducción del cLDL. Este análisis se ha realizado incluyendo como medida de la efectividad los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95% de ambos métodos de medir la efectividad de los 2 tratamientos hipolipemiantes a estudio, y los resultados encontrados son totalmente concordantes con el análisis previo sobre los valores promedio: independientemente de que la efectividad adopte el valor superior o inferior del intervalo de confianza, atorvastatina 10 mg continúa siendo más eficiente que simvastatina 20 mg como tratamiento hipolipemiante.

Discusión

Las ECV continúan siendo la primera causa de mortalidad en los países socioeconómicamente desarrollados, si bien parece que ha empezado a reducirse principalmente al haber disminuido la mortalidad por accidentes cerebrovasculares. Esto podría explicarse por el mejor control y tratamiento de los factores conocidos de

TABLA 3. Relación coste-efectividad de ambos tratamientos hipolipemiantes junto con el análisis incremental de emplear el régimen más efectivo

	Grupo atorvastatina	Grupo simvastatina
Coste total de la terapia	2.482.092	2.229.359
Coste adquisición del tratamiento (% sobre el total)	63%	64%
Coste/paciente	51.710	50.667
Efectividad objetivos SEA ^a	54,20	50,00
Relación coste/efectividad	95.406	101.335
Análisis incremental ^b (de simvastatina sobre atorvastatina)		24.833
Efectividad % reducción cLDL	29,6%	26,1%
Relación coste/efectividad ^c	1.747	1.941
Análisis incremental ^b (de simvastatina sobre atorvastatina)		297

Todos los costes se expresan en pesetas de 1999.

^aExpresado como porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control del cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis).

^bRepresenta el coste adicional por paciente, o por unidad porcentual, que supone pasar de la opción menos coste-efectiva a la más eficiente para alcanzar el mismo nivel de efectividad.

^cExpresado como pesetas por punto porcentual de cLDL reducido por paciente.

TABLA 4. Análisis de sensibilidad de la relación coste-efectividad de atorvastatina y simvastatina cuando se utiliza el intervalo de confianza de la efectividad de cada tratamiento hipolipemiente

	Grupo atorvastatina	Grupo simvastatina
Efectividad objetivos SEA ^a		
Límite superior	68,40%	65,20%
Límite inferior	39,30%	34,80%
Relación coste/efectividad		
Límite superior	75.644	77.699
Límite inferior	131.545	145.637
Análisis incremental (de simvastatina sobre atorvastatina)		
Límite superior		33.111
Límite inferior		23.075
Efectividad porcentaje reducción cLDL		
Límite superior	35,0%	31,8%
Límite inferior	24,2%	20,4%
Relación coste/efectividad ^b		
Límite superior	1.477	1.593
Límite inferior	2.137	2.484
Análisis incremental (de simvastatina sobre atorvastatina)		
Límite superior		326
Límite inferior		274

Todos los costes se expresan en pesetas de 1999.

^aExpresado como límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95% de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de control del cLDL de acuerdo con las recomendaciones de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis).

^bExpresado como pesetas por porcentaje de cLDL reducido por paciente para los límites del intervalo de confianza del 95%.

riesgo cardiovascular, las medidas dietéticas y por el tratamiento activo con fármacos de la hipercolesterolemia, especialmente del grupo de las estatinas^{1-9,26}. Sin embargo la detección precoz y el mejor control de la hipercolesterolemia lógicamente ha au-

mentado la prevalencia de pacientes hipercolesterolémicos conocidos y con ella los costes del tratamiento^{18,19,24,25}. En los últimos años han surgido en el mercado farmacéutico un arsenal de estatinas que reducen las concentraciones plasmáticas de

colesterol con efectividad variable^{12-14,27}. Por otra parte, la atención primaria en España se encuentra en un período de cambios, incorporándose a estas funciones tanto de prevención y promoción de salud como de diagnóstico y tratamiento precoces. Pero todas estas actividades consumen recursos y éstos son cada vez más limitados; por tanto, el concepto que tiende a dominar es el de eficiencia, entendiéndose como tal la capacidad para lograr unos resultados en relación con los recursos o esfuerzo empleado, es decir, obtener los mayores resultados al coste más razonable posible²⁸⁻³¹. Este criterio es, asimismo, de aplicación al objetivo de disminuir el colesterol en los sujetos afectados de hipercolesterolemia^{32,33}. Los estudios farmacoeconómicos existentes demuestran que la prevención secundaria de la hipercolesterolemia es más coste-efectiva que la prevención primaria; sin embargo, cada vez más se acepta que esta prevención, sobre todo en aquellos pacientes con riesgo elevado de presentar un episodio coronario, está plenamente justificada que sea realizada con tratamiento farmacológico³²⁻³⁵, y tiene un coste equiparable a otras intervenciones sanitarias²⁰.

Aunque nuestro estudio presenta ciertas limitaciones (corta duración, muestra pequeña), refleja bastante bien la conducta hipolipemiente más extendida en el ámbito de atención primaria y, por tanto, lo que ocurre en la «vida real» del médico de familia que es muy distante de lo que se puede observar en los ensayos clínicos. Los resultados observados coinciden con otras publicaciones que han demostrado que ambas estatinas cumplen el objetivo primario de cualquier fármaco hipolipemiente, que es disminuir las cifras totales de los principales parámetros lipídicos. Así, podemos observar cómo la atorvastatina tiene un efecto más rápido y potente, siendo mayor la diferencia de la disminución de colesterol total, cLDL y triglicéridos frente a simvastatina a los 3 meses para igualarse a los 6, momento en el que no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos.

Una vez conocido que una dosis de 10 mg de atorvastatina es semejante a 20 mg de simvastatina como tratamiento hipolipemiente, nos interesaba conocer la relación coste-efectividad de ambos fármacos para deter-

minar cuál es el más eficiente, de modo que se pudiera seleccionar aquel fármaco que más puede contribuir al criterio mencionado con anterioridad de uso racional de los recursos sanitarios. En este sentido, en nuestro estudio el tratamiento de la hipercolesterolemia en prevención primaria con atorvastatina ha resultado tener mejor relación coste-efectividad, tanto cuando se emplea como medida de efectividad el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de la SEA, como cuando se expresa como porcentaje de reducción del cLDL a los 6 meses, resultados que se han confirmado con el análisis de sensibilidad realizado con los valores de efectividad correspondientes a los límites superior e inferior del intervalo de confianza del 95% de la efectividad de ambas terapias, opción que ha sido elegida en este estudio por ser la variable sujeta a mayor incertidumbre. Cabe señalar que los costes de cada tratamiento observados en este estudio corresponden en su mayoría a la adquisición del fármaco, y que los costes totales han estado relacionados fundamentalmente con el precio de mercado de las estatinas y con el número de pacientes que finalizan el estudio.

Tras la evaluación económica del estudio 4S, la simvastatina demostró tener una buena relación coste-efectividad²³. Atorvastatina, sin embargo, ha demostrado ser la estatina más coste-efectiva según se desprende de los resultados del estudio CURVES^{27,36}, el análisis económico del estudio a tratar para alcanzar objetivos terapéuticos según NCEP³³ o en el metaanálisis de Hilleman³⁷. No obstante, otras publicaciones han denotado cierta controversia en este sentido, al encontrar unos resultados diferentes³⁸⁻⁴¹. Estas discrepancias pueden explicarse bien porque los estudios no son equiparables en diseño (dosis, tiempo de tratamiento) o bien por el hecho de que en España únicamente se encuentra comercializada la presentación de atorvastatina 10 mg, computándose en estos estudios la dosis de 20 mg al doble de precio ésta, mientras que la dosis de 20 mg de simvastatina no está comercializada al doble de precio que la de 10 mg.

El tratamiento hipolipemiente para la prevención primaria en pacientes con varios factores de riesgo es justificable desde el punto de vista clínico

y es relativamente coste-efectivo cuando se compara con otras intervenciones médicas utilizadas habitualmente²⁰. De nuestro estudio se puede concluir que el tratamiento de la hipercolesterolemia con 20 mg de simvastatina requiere un coste adicional de 24.833 pts. (con un mínimo de 23.075 y un máximo de 33.111) para conseguir el mismo número de pacientes con niveles de cLDL controlados según objetivos terapéuticos de la SEA que consigue atorvastatina a dosis de 10 mg. Estos resultados pueden ayudar a la hora de planificar la utilización de recursos sanitarios en atención primaria.

Bibliografía

1. Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41: 155-178.
2. García Gil C, Cortés M. Comparación de las tendencias de mortalidad por enfermedades isquémicas del corazón y otras cardiovasculares entre España y otros países desarrollados 1970-1980. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 790-798.
3. World Health Organization. *World Health Statistics Annual 1990*. Ginebra: WHO, 1991.
4. Olalla MT, Almazán J, Sierra MJ, Medrano MJ. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón. *Bol Epidemiol Semanal* 1996; 4: 213-219.
5. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Rodríguez Pérez P, Martín-Moreno JM, Villar F. Recent coronary heart disease mortality trends in Spain. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 761-762.
6. Banegas JR, Rodríguez F, Villar F, Del Rey J. Perspectiva epidemiológica del riesgo en España. *Iberoamerican J Epidemiol* 1996; 1: 40-45.
7. Villar F, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
8. Kannel WB. Factores de riesgo en la enfermedad coronaria. Experiencia del seguimiento durante tres décadas del estudio Framingham. *Arteriosclerosis* 1989; 1: 77-86.
9. Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41: 186-198.
10. Sociedad Española de Arteriosclerosis. Sociedad Española de Medicina Interna y Liga para Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 2000; 12 (3): 125-152.
11. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult treatment panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after cardiac infarctions in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
14. Grundy SM. Statin trials on goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998; 97: 1436-1439.
15. Pinto Sala X. Factores que condicionan la efectividad y las indicaciones de las estatinas en prevención cardiovascular. *Aten Primaria* 1999; 23 (4): 228-234.
16. Simvastatin cost-effective in secondary prevention. *Scrip Mag* 1995; 2013: 30.
17. Schwartz JS, Bocuzzi SJ, Murray JF et al. Cost effectiveness of LDL-c reduction in Medicare managed care cHDL patients; implication from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (HS) [abstracts n.º 767-2]. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29 (Supl): 226.
18. Reckless JPD. Cost implications of lipid lowering treatments. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 310-323.
19. Goldmar L, Garber AM, Grover SA et al. Task Force G. Cost effectiveness of assessment and management of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964-1047.
20. Working Group on Acute Purchasing. Statin therapy/HMG-CoA reductase inhibitor treatment in the prevention of coronary heart disease. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research-University of Sheffield, 1996.
21. Banegas JR, Villar F, Martín-Moreno JM, Rodríguez Artalejo F, González J. Relevancia de la mortalidad por enfermedades circulatorias en España. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 321-327.
22. Ashraf T, Hay JW, Pitt B et al. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary artery disease [comments]. *Am J Cardiol* 1996; 78 (4): 409-414.
23. Johanneson M, Jonsson B, Kjekshus J et al. Cost-effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *Scandinavian Simvastatin Survival Study Group [comments]* *N. Engl J Med* 1997; 336 (5): 332-336.
24. Szucs Thomas D. Utilización de recursos en el tratamiento de las dislipemias. *Pharmacoeconomics* 1998; Supl 3: 11-18.
25. Mc Kenney JM. Coste del tratamiento de la dislipemia con la utilización de las directrices del National Cholesterol Education Program (NCEP). *Pharmacoeconomics* 1998; 14 (Supl 3): 19-30.

26. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñoz J. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-455.
27. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D por los investigadores del estudio CURVES. Estudio comparativo de la relación dosis-eficacia de atorvastatina frente a simvastatina, pravastatina, lovastatina y fluvastatina en pacientes con hipercolesterolemia (estudio CURVES). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
28. Badía X, Rovira J. Evaluación económica de medicamentos. Madrid: Luzán 5, 1994.
29. Sacristán JA, Soto J, Galende S. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 143-149.
30. Antoñanzas F. Evaluación económica aplicada al campo de los medicamentos. Características y metodología. En: Sacristán J, Badía X, Rovira J, editores. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. Madrid: Editores Médicos, 1995; 31-47.
31. Drumond MF, Stoddent GL, Torrance GN. Análisis de coste. Método para la evaluación económica de los programas de atención a la salud. Madrid: Díaz de Santos, 1993; 61-90.
32. Martens L, Ruthen F, Erkelens D, Ascoop C. Clinical benefits and cost-effectiveness of lowering serum cholesterol levels: the case of simvastatin and cholestyramine in the Netherlands. *Am J Cardiol* 1990; 65: 27F-32F.
33. Black D, Davidson M, Koren M, Bakker-Arkema R et al. Cost effectiveness of treatment to National Cholesterol Education Panel (NCEP) targets with HMG-CoA reductase inhibitors. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 278-285.
34. Nash D. Alcanzar los objetivos del «National Cholesterol Education Program» (NCEP) sobre el colesterol en la práctica clínica: comparación de lovastatina y fluvastatina en la prevención primaria. *Act Med Drug Rev Spec* 1997; 1-7.
35. Downs J, Clearfield M, Weis S for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and woman with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1615-1622.
36. Hilleman D, Heineman S, Foral P. Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: an analysis based on the CURVES study. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (7): 819-822.
37. Hilleman D, Phillips J, Mohiuddin S, Ryschon K, Pedersen C. A population-based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1999; 21: 536-562.
38. Cox E, Griffiths D. Critical evaluation of a cost-effectiveness analysis of four HMG-CoA reductase inhibitors. *Formulary* 1999; 34: 1041-1047.
39. Cobos A, Jovell A, García-Altés A, García-Closas R, Serra L. Which statin is most efficient for the treatment of hypercholesterolemia? A cost-effectiveness analysis. *Clinical Therapeutics* 1999; 21 (11): 1924-1936.
40. Huse D, Russell M, Miller J et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1357-1363.
41. Badía X, Russo P, Attanasio E. A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: results of the surrogate marker cost-efficacy (SmaC) Study. *Clin Ther* 1999; 21: 1788-1796.